

基于 HP- β -CD 包合技术解决巴布剂工业化制备过程中樟脑挥发性问题

李伟泽^{1,2}, 徐远涛³, 韩文霞¹, 赵宁¹, 付丽娜¹, 张寒¹, 梁泽², 杨黎彬¹, 于芳¹

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021

2. 山西丰源药业有限公司, 山西 芮城 044600

3. 陕西盘龙药业集团股份有限公司, 陕西 柞水 714000

摘要: 目的 通过羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 包合樟脑 (camphor, CA), 解决 CA 在巴布剂工业化生产过程中易挥发损失的问题。方法 采用恒温搅拌法制备 CA 的 HP- β -CD 包合物 (CA-HP- β -CD), 以 CA 包合率为指标优化了 CA-HP- β -CD 制备工艺, 并采用差示扫描量热仪 (DSC)、紫外分光光度法 (UV) 和扫描电镜 (SEM) 对 CA-HP- β -CD 进行药剂学性质的考察表征; 然后, 以 CA 与 CA-HP- β -CD 的形式投料, 在巴布剂工业化生产线上制备成巴布剂样品, 再测定其中 CA 的含量, 并进行统计分析。结果 当 CA 与 HP- β -CD 的物料比为 1:3, 35 °C 条件下, 以 300 r/min 搅拌 4.0 h, 采用恒温搅拌法制备的 CA-HP- β -CD 对 CA 的包合率为 (68.57 $\pm$ 1.26)%; DSC、UV 与 SEM 扫描检测表明 CA 与 HP- β -CD 的相容性良好, CA 能够被 HP- β -CD 充分包合并形成稳定的包合物 CA-HP- β -CD。以 CA-HP- β -CD 投料, 经工业化生产线制备后, CA 在巴布剂中的留存率 (实际含量/投料量) 为 (80.13 $\pm$ 1.05)%; 而以 CA 投料, 则留存率为 (39.45 $\pm$ 1.38)%, 二者之间存在显著性差异 (t 检验, $P<0.01$)。结论 将 CA 制备成 HP- β -CD 包合物, 能够显著降低 CA 在巴布剂工业化制备过程的挥发损失, 进而提高了 CA 的利用效率并降低了成本, 为含有易挥发药物的巴布剂研发提供了思路借鉴。

关键词: 包合技术; 羟丙基- β -环糊精; 樟脑; 巴布剂; 工业化生产

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)04-0965-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.021

Solution of camphor volatility in industrialized preparation of cataplasm based on inclusion technology of HP- β -CD

LI Wei-ze^{1,2}, XU Yuan-tao³, HAN Wen-xia¹, ZHAO Ning¹, FU Li-na¹, ZHANG Han¹, LIANG Ze², YANG Li-bin¹, YU Fang¹

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

2. Fengyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Ruicheng 044600, China

3. Shaanxi Panlong Pharmaceutical Group Co., Ltd., Zhazhui 714000, China

Abstract: Objective To reduce or avoid the volatilization loss of camphor (CA) in the industrialized preparation of cataplasm, using the inclusion technology of HP- β -CD. **Methods** The HP- β -CD inclusion compound of CA (CA-HP- β -CD) was prepared by the constant temperature stirring method. The preparation processing of CA-HP- β -CD was optimized with inclusion efficiency as an index, and the pharmaceutical properties of CA-HP- β -CD were characterized by DSC, UV and SEM. The CA and CA-HP- β -CD were prepared to cataplasm at the industrial-scale production respectively, then the content of CA was determined and the statistical analysis was carried out. **Results** The inclusion efficiency of CA-HP- β -CD for CA was (68.57 $\pm$ 1.26)% when the CA-HP- β -CD was prepared with the mass ratio of CA to HP- β -CD 1:3, the working temperature at 35 °C and stirring at 300 r/min for 4.0 h. The DSC, UV and SEM scans showed that there was a good compatibility between CA and HP- β -CD, and CA could be fully encapsulated by HP- β -CD and formed a stable inclusion complex of CA-HP- β -CD. Results of industrial-scale production of cataplasm for CA and CA-HP- β -CD revealed that the retention rate (actual content/feeding quantity) were (80.13 $\pm$ 1.05)% and (39.45 $\pm$ 1.38)%, respectively. And there

收稿日期: 2019-09-27

基金项目: 陕西高校青年创新团队建设项目 (陕教 [2019] 90 号); 陕西省中医药管理局科研课题 (2019-ZZ-ZY010); 陕西省教育厅自然科学基金项目 (17JS120); 陕西省教育厅自然科学基金项目 (19JK0759); 西安医学院科研项目配套基金项目 (2018PT58); 西安医学院科研项目配套基金项目 (2017GJFY10)

作者简介: 李伟泽, 博士, 教授, 研究方向为药物新剂型、新制剂与制剂新技术。Tel: (029)86177546 E-mail: weizeli@126.com

was a statistically significant difference between them (t -test, $P < 0.01$), indicating that the HP- β -CD inclusion complex effectively reduce the volatilization loss of camphor CA. **Conclusion** The volatilization loss of CA at the industrial-scale production of cataplasm was effectively reduced by the CA-HP- β -CD, which improves the utilization rate of CA and reduces the cost, and provides ideas and reference for the research and development of cataplasm of volatile drugs.

Key words: inclusion technology; HP- β -CD; camphor; cataplasma; industrial-scale production

樟脑 (camphor, CA) 是由樟科樟属植物樟 *Cinnamomum camphora* (L.) Presl. 的根、干、枝、叶经蒸馏精制而成的固体颗粒, 具有芳香开窍、辟秽驱浊、杀虫止痒与消肿止痛的功效, 在临床上有着广泛的应用^[1-3]。研究表明, CA 的芳香开窍作用还可开通皮肤“毛孔腠理之窍”以促进其他药物的透皮吸收, 因此, 还可作为天然透皮吸收促进剂在外用制剂领域中应用^[4-6]。然而, CA 是一种萜烯类有机化合物, 有较强的挥发性, 在高温、通风条件下更易挥发, 这已成为困扰中药透皮给药制剂研究开发与生产的瓶颈之一^[7-8]。

巴布剂 (又称凝胶膏剂或水凝胶贴剂) 是一种主要由水溶性高分子材料、纯化水、保湿剂甘油 (或丙二醇)、填充剂、交联剂和药物组成的新型透皮给药载体, 具有如下优点^[9-10]: ①载药量大; ②与皮肤生物相容性好而对皮肤无刺激、无过敏; ③膏体黏性适中而不拔毛、不撕扯皮肤; ④药物透皮吸收效率高等。因此, 巴布剂是透皮给药领域的发展趋势, 也已成为近年来的国内医药企业开发研究的热点。由于巴布剂的成型与制剂质量性能取决于凝胶膏体基质的交联程度和速度, 交联过程又受到生产车间温度和湿度的重要影响^[10-12], 因此, 在巴布剂工业化生产过程中的 2 个重要的工艺参数就是温度和湿度 (通过空调排风系统控制)。此外, 巴布剂的凝胶基质具有三维空间网状结构^[13], 这种结构特征利于药物在基质中的扩散、迁移, 因此, CA 在巴布剂工业化生产过程极易挥发损失。然而, CA 在达到饱和与遇低温后又会重新凝结成固体而聚集于生产车间的通风循环系统, 造成通风系统极易堵塞且又难于清理; 此外, 挥发的 CA 由于刺激眼部与呼吸道黏膜, 也严重影响了操作工人的生产效率和身体健康, 因此, CA 在巴布剂工业化过程的挥发性已经成为亟待解决的行业共性技术难点。

包合技术是采用具有“空穴结构”的包合材料与药物分子, 在范德华力如色散力、偶极力、氢键与电荷迁移力等物理作用下, 将药物分子包埋于“空穴结构”而形成包合物的过程。包合物具有防止挥发性药物挥发损失、掩盖药物的不良气味、调节药

物的释放速率、提高药物溶解度和生物利用度等作用, 因此, 是一种重要的制剂新技术。环糊精 (包括 α 、 β 、 γ 3 种) 是一种常用的包合材料, 特别是一些经过结构修饰的环糊精衍生物如羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 具有更加优良的性能而在新型药物制剂领域有着广泛的应用^[14-15]。目前, 尚未见到研究报道将 CA 采用 HP- β -CD 制成包合物 (CA-HP- β -CD), 再以原料形式加入到外用制剂中以减少 CA 挥发损失的问题; 因此, 本实验将研究探讨 CA-HP- β -CD 制备工艺及其对 CA 在巴布剂工业化生产过程挥发损失的影响, 从而为工业化推广应用奠定基础。

1 仪器与材料

ZJ-50 型真空搅拌混合机、GST-II 型涂布切割机, 温州市皓丰机械有限公司; UV-1780 紫外分光光度计, 日本岛津公司; DSC1 差示扫描量热仪, 瑞士梅特勒-托利多公司; JSM-5800 扫描电镜, 日本电子株式会社; 52-AA 旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂; KQ-5200E 型超声波仪, 昆山市超声仪器有限公司; H11-1 恒温磁力搅拌器, 上海司乐仪器有限公司; Quintix224-1CN 型电子天平, 北京赛多利斯科学仪器有限公司。

CA, 批号 141211, 质量分数 $\geq 96\%$, 江西雪松天然药用油有限公司; CA 对照品, 批号 110747-201409, 质量分数 $\geq 99.9\%$, 中国食品药品检定研究院; HP- β -CD, 山东滨州智源生物科技有限公司; 丙三醇, 河北华旭药业有限公司; 甘氨酸铝、聚丙烯酸钠, 日本昭和电工株式会社; 聚维酮, 河南博爱新开元有限公司; 高岭土, 天津市大茂化学试剂厂; EDTA-2Na, 天津市科密欧化学试剂有限公司; 酒石酸, 安徽华源生物药业有限公司。无纺布, 上海一蓝无纺布制造有限公司; 硅塑纸, 江苏宇宣工业有限公司。乙醇和乙醚, 色谱纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 CA 定量测定方法的建立

2.1.1 标准曲线制备 取 CA 对照品 0.1 g, 精密称定, 用 95%乙醇溶解并定容至 25 mL, 得到 4.0

mg/mL 的对照品溶液, 备用。精密量取不同体积的对照品溶液, 用乙醇分别配制成 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、4.0 mg/mL 对照品溶液, 以 95%乙醇为空白, 于 289 nm 测定吸光度 (A), 以 CA 溶液的 A 值对质量浓度 (C) 进行线性回归, 得回归方程为 $A = 0.2278C - 0.0106$, 线性范围为 0.1~4.0 mg/mL, $r = 0.9996$ 。

2.1.2 供试品溶液的制备 取 CA 的 HP- β -CD 包合物 (CA-HP- β -CD) 3.0 g, 精密称定, 再置于具塞锥形瓶中, 加入 95%乙醇 50 mL, 密塞称定后超声处理 30 min, 放冷, 用 0.45 μ m 的有机系滤膜滤过后称定, 并用乙醇补足减失的质量, 备用。

2.1.3 精密度试验 精密吸取质量浓度为 1.0 mg/mL 的 CA 对照品溶液, 于 289 nm 测定 A 值, 重复测定 6 次, CA A 值的 RSD 为 0.58%, 结果表明测定方法的精密度良好。

2.1.4 稳定性试验 将 CA 对照品溶液与供试品溶液分别在 0、2、4、8、12 h 测定 A 值, 对照品溶液与供试品溶液中 CA A 值的 RSD 分别为 0.65% 和 0.78%, 结果表明 CA 供试品溶液稳定性良好。

2.1.5 重复性试验 相同条件下, 取同一批供试品溶液, 按上述测定方法测定 CA 的 A 值, 平行重复 6 次, 则 A 值的 RSD 为 0.73%。

2.1.6 加样回收率试验 称取 3.0 g 已知含量的供试品分为 5 份, 分别置于 50 mL 量瓶中, 加入一定量的对照品, 用 95%乙醇定容, 密塞称定后超声处理 30 min, 滤过后称定, 于 289 nm 测定, 则得 CA 的平均回收率为 99.33%, RSD 为 0.91%。

2.2 CA-HP- β -CD 的制备

2.2.1 CA-HP- β -CD 制备与包合封率测定 称取 0.1 g 的 CA, 用 5 mL 的 95%乙醇溶解, 称取 HP- β -CD 适量, 用 15 mL 的 30%乙醇溶解, 再置于恒温磁力搅拌器上, 持续搅拌 (300 r/min) 条件下, 缓慢滴加 CA 醇溶液, 并于一定温度下继续搅拌一定时间后, 减压浓缩干燥, 用乙醚洗涤 2 次, 自然挥干即可得到白色粉末的 CA-HP- β -CD 包合物。精密称取包合物样品 3.0 g, 加入 95%乙醇 50 mL, 精密称定后超声 30 min, 放冷, 用 0.45 μ m 有机系滤膜滤过后称定, 并用乙醇补足减失的质量, 以 95%乙醇为空白, 于 289 nm 处测定 CA 的 A 值, 参照文献方法^[15-16]按公式计算 CA 包封率。

$$\text{包封率} = W_{\text{包合}} / W_{\text{总量}}$$

$W_{\text{包合}}$ 和 $W_{\text{总量}}$ 分别表示被包合的药量和投料量

2.2.2 主客分子物料比对包合的影响 CA 与 HP- β -CD 不同的物料比 (1:0.3、1:0.5、1:1、1:2、1:3、1:4) 投料, 按照“2.2.1”项下的方法制备包合物并测定包封率。由于包合物的形成是一个动态平衡过程, 与包合材料和药物的物料比有着重要的关系。由表 1 可知, CA 的包封率随着 CA 与 HP- β -CD 主客分子物料比的增加而逐渐增大, 当 CA 与 HP- β -CD 的物料比达到 1:3 时, 其包封率与物料比为 1:4 时二者之间无显著性差异 (t 检验, $P > 0.05$), 表明包封率趋于稳定; 其原因可能是包合过程是一个动态的物理过程, 随着 HP- β -CD 比例的增加, CA 与 HP- β -CD 发生包合作用的趋势不断加强进而达到动态平衡, 因此, CA 的包封率不会持续增加。

表 1 物料比对 CA 包封率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effects of material rate on inclusion rate of CA ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

CA 与 HP- β -CD 物料比	包封率/%
1:0.3	9.23 $\pm$ 0.32
1:0.5	20.35 $\pm$ 0.71
1:1	33.56 $\pm$ 1.16
1:2	53.04 $\pm$ 1.85
1:3	65.82 $\pm$ 2.29
1:4	68.17 $\pm$ 2.13

2.2.3 制备温度对包合的影响 包合物形成的主要驱动力来自于 HP- β -CD 分子空腔内部富有高焓的水分子的释放, 由于疏水性空腔内的水分子难以充分形成氢键, 因此, 形成氢键的潜能未能充分释放而具有相当大的焓值, 一旦高焓的水分子被极性较小的客体分子代替而释放出来, 就会导致体系的焓值降低、稳定性提高, 因此, 温度对包合有着重要的影响。为了考察制备温度对于包合物的影响, 于 25、30、35、40、45、50 $^{\circ}\text{C}$ 不同温度下, 按照“2.2.1”项下的方法制备包合物并测定其包封率。由表 2 可知, CA 的包封率随着体系温度的升高呈先升高而后降低的变化, 当温度为 35 $^{\circ}\text{C}$ 时 CA 的包封率达到最大; 当温度超过 35 $^{\circ}\text{C}$ 时, 由于体系能量较高、分子热力学运动剧烈而不利于包合过程的进行, 也导致挥发性小分子 CA 易于从包合物中脱落而造成包合率下降。

2.2.4 包合时间对包合的影响 包合过程是药物客分子进入到包合材料主分子的空腔内部, 并通过范

德华力等形成包合物的动态物理过程, 因此完成包合过程需要一定的时间。为了考察包合时间对于包合的影响, 在不同包合时间 1、2、3、4、5、6 h 下, 按照“2.2.1”项下方法制备包合物并测定包封率。结果如表 3 所示, 随着包合时间的延长, HP- β -CD 对 CA 的包封率逐渐上升, 当时间为 4.0 h 时, CA 包封率最大; 4.0 h 以后, 随着包合时间的增加, 包封率有所降低, 其原因可能为 CA 易于挥发且溶解度小, 当包合操作的时间过长, 部分 CA 挥发或析出晶体而打破包合的动态平衡, 使包合物中部分 CA 脱落而造成包封率降低。

表 2 制备温度对 CA 包封率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Effects of temperature on inclusion rate of CA ($\bar{x} \pm s, n=3$)

制备温度/°C	包封率/%
25	40.27 $\pm$ 1.38
30	55.42 $\pm$ 1.75
35	63.75 $\pm$ 2.24
40	59.11 $\pm$ 2.06
45	50.83 $\pm$ 1.82
50	38.69 $\pm$ 1.29

表 3 包合时间对 CA 包封率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Effects of time on inclusion rate of CA ($\bar{x} \pm s, n=3$)

包合时间/h	包封率/%
1	24.47 $\pm$ 0.83
2	39.55 $\pm$ 1.22
3	58.16 $\pm$ 2.08
4	66.71 $\pm$ 2.32
5	64.69 $\pm$ 2.16
6	62.38 $\pm$ 1.77

2.3 CA-HP- β -CD 的表征

2.3.1 CA-HP- β -CD 的包封率 以 CA 与 HP- β -CD 的物料比为 1:3, 在 35 °C 条件下, 以 300 r/min 搅拌 4.0 h, 采用恒温搅拌法制备 CA-HP- β -CD 样品 6 批, 按照“2.2.1”项下方法测定 CA-HP- β -CD 对 CA 的包封率为 (68.57 $\pm$ 1.26)% ($n=6$)。

2.3.2 扫描电子显微镜 (SEM) 观察 取 HP- β -CD 与 CA-HP- β -CD 样品适量, 用导电胶固定后溅金, 喷金, 然后在高压条件成像 (5.0 kV, ED 12.4 mm), 用 SEM 观察其外观形态。结果如图 1 所示, HP- β -CD 外观呈疏松的不规则板状晶体结构, 包合物 CA-HP- β -CD 也呈均匀不规则的板状结构, 且微观表面

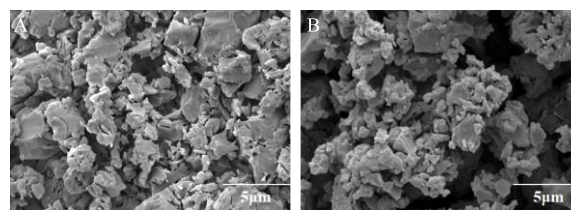


图 1 HP- β -CD (A) 和 CA-HP- β -CD (B) 的 SEM 图 ($\times 20\,000$)

Fig. 1 SEM images of HP- β -CD (A) and CA-HP- β -CD (B) ($\times 20\,000$)

光滑、无裂纹, 二者在外观形态上无明显差异, 表明 CA 可被 HP- β -CD 充分包合而形成稳定的包合物, 且 HP- β -CD 的结构形态不受 CA 包合的影响, 其原因可能是 CA 是一个小分子有机化合物, 可被 HP- β -CD 的空腔结构完全包合而对其结构形态无显著影响。

2.3.3 紫外 (UV) 扫描 称取适量的 CA、CA-HP- β -CD 以及 CA 与 HP- β -CD 物理混合物 (CA+HP- β -CD) 样品, 分别溶于 95%乙醇、30%乙醇和 50%乙醇, 然后在室温下于波长 200~400 nm 进行扫描。由图 2 可知, UV 扫描图谱中 CA 和 CA+HP- β -CD 均显示了 CA 对紫外线的特征吸收峰, 且二者对紫外吸收的变化趋势基本一致, 表明物理混合后 HP- β -CD 不影响 CA 对紫外的吸收特征; 而 CA 被 HP- β -CD 包合后的包合物 CA-HP- β -CD 则不显示 CA 的紫外吸收特征峰, 结果表明 CA 分子被 HP- β -CD 的分子空穴结构充分包合, 因此 CA 对紫外吸收不再敏感。

2.3.4 差示扫描量热仪 (DSC) 分析 称取适量的 CA、CA-HP- β -CD 与 CA+HP- β -CD, 用 DSC 对各样品进行扫描分析。扫描条件: 温度范围 -20~250 °C, 升温速率为 20 °C/min, 测定气氛为 99.99% 氮气。DSC 检测显示 (图 3), CA 在 180~190 °C 具有特征峰, 而 HP- β -CD 在此温度范围则无特征

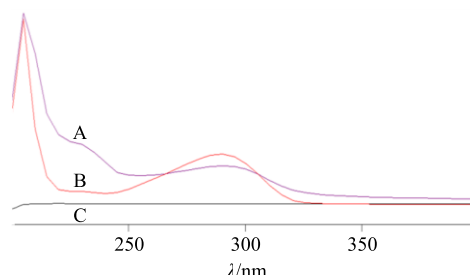


图 2 CA (A)、物理混合物 (B) 与包合物 (C) 的紫外扫描图
Fig. 2 UV images for CA (A), physical mixture (B) and inclusion complex (C)

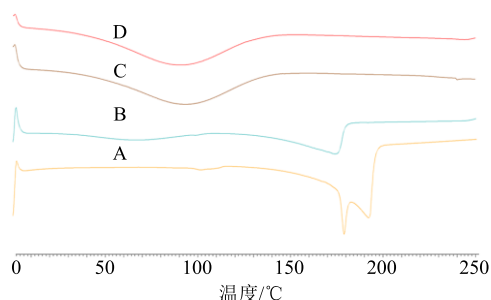


图 3 CA (A)、物理混合物 (B)、包合物 (C) 与 HP-β-CD (D) 的 DSC 扫描图谱

Fig. 3 DSC figures for CA (A), physical mixture (B), inclusion complex (C) and HP-β-CD (D)

峰；然而，当 CA 被 HP-β-CD 包合后其包合物 CA-HP-β-CD 在 180~190 °C 无 CA 的特征峰，而 CA+HP-β-CD 则显示了 CA 的特征峰，结果表明 CA 能够充分被包合于 HP-β-CD 的疏水性空穴结构中而形成稳定的包合物，且 CA 与 HP-β-CD 的相容性良好。

2.4 包合物对于巴布剂中 CA 挥发性的影响

2.4.1 巴布剂的制备^[10] 称取 300 g 的聚丙烯酸钠、55 g 的甘氨酸铝、11 g 的 EDTA-2Na 与 350 g 高岭土，混合均匀后，加入到 4 500 g 的甘油中，在真空度为-0.07 MPa 条件下，搅拌 10 min，得到甘油相，备用；称取 600 g 聚维酮和 55 g 酒石酸，加入到 4 500 mL 纯化水，搅拌至物料溶解，得到水相，备用；称取 25 g 羟苯乙酯，加入 200 mL 乙醇，搅拌溶解，得乙醇相；称取 200 g 的 CA 或等剂量的 CA-HP-β-CD 与乙醇相、水相依次加入到甘油相中，在-0.07 MPa 条件下，搅拌 15 min，得到凝胶膏体；将凝胶膏体转移到涂布切割机上，经过涂布切割后，将所得半成品置于温度 (35±2) °C、相对湿度 (40±5) % 条件下，静置 72 h；再置于相对湿度 (60±5) %、温度 (30±2) °C 条件下，静置 48 h，即得凝胶贴剂。结果表明，采用 CA 和 CA-HP-β-CD 以工业化生产线制备巴布剂，其制备过程的膏体涂布切割过程顺利，表明将 CA 制成包合物 CA-HP-β-CD 后对凝胶贴剂的成型无影响；同时，所得贴剂样品在外观上也无差异，其原因是 CA、HP-β-CD 与 CA-HP-β-CD 均为无色或白色，因此，对于凝胶贴剂的外观色泽无影响。

2.4.2 CA 在巴布剂中的留存率 于不同时间点取巴布剂供试品 1 片，揭掉覆盖层，仔细剥离得到凝胶膏体层，称取 1.0 g，精密称定后置于具塞锥形瓶中，加入 95%乙醇 50 mL，密塞，称定，超声 30 min，

并用乙醇补足减失的质量；再加入 95%乙醇 50 mL，重复操作 1 次，将 2 次醇提取液合并，并定容至 100 mL，通过 0.45 μm 有机系滤膜滤过，滤液作为供试品溶液，以 95%乙醇为对照，于 289 nm 处测定 CA 的 *A* 值，并按照公式计算 CA 的留存率 (*R*): $R = W_{\text{测定}} / W_{\text{理论}}$, $W_{\text{测定}}$ 和 $W_{\text{理论}}$ 分别表示实际测定的药量和理论含量。结果如图 4 可知，在贴剂制备过程中，游离态的 CA 在巴布剂工业化生产线上的挥发性始终高于 CA-HP-β-CD，特别是在前 72 h 内其挥发性高于（曲线斜率）后 48 h，其原因在于前 72 h 内，为了让贴剂的凝胶基质充分发生交联而成型，因此静置车间的温度较高、湿度较低；加之，巴布剂的水凝胶基质具有三维空间网状结构^[13]，因此，CA 在生产过程极易挥发损失。然而，将 CA 制成 HP-β-CD 包合物之后，CA 被包埋于包含材料 HP-β-CD 分子的疏水性空腔结构内部，二者并以较强的范德华力发生紧密作用，因此，极大地提高了 CA 的稳定性而降低了其挥发性；同时，CA-HP-β-CD 外部的亲水性结构与巴布剂水凝胶基质能够发生较强的氢键作用，进一步增强了其稳定性。因此，以 CA-HP-β-CD 投料，经工业化生产线制备成型后，CA 在巴布剂中的留存率为 (80.13±1.05) %，远高于以 CA 投料的留存率 (39.45±1.38) %，二者之间存在显著性差异 (*t* 检验, $P < 0.01$)，表明将 CA 制成包合物后能够有效降低其在工业化制备巴布剂过程中的挥发损失。

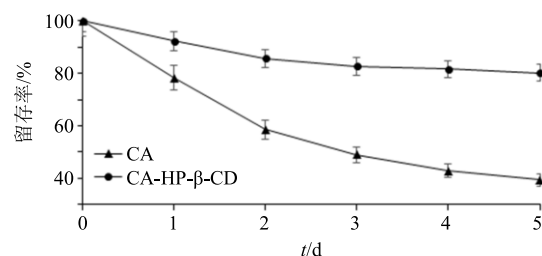


图 4 CA-HP-β-CD 对于巴布剂中 CA 挥发性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effects of CA-HP-β-CD on volatileness of CA in cataplasma ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3 讨论

本实验研究了以 HP-β-CD 包合 CA，对其挥发性的影响。研究发现采用恒温搅拌法，当 CA 与 HP-β-CD 的物料比为 1:3，在 35 °C 条件下，以 300 r/min 搅拌 4.0 h，可以制得稳定的 CA 包合物 CA-HP-β-CD，该包合物对 CA 的包合率为 (68.57±

1.26) %，其包含率高的原因可能是，以 30%乙醇为水相溶剂溶解 HP- β -CD，避免了 CA 醇溶液(95%乙醇)与水相混合后由于乙醇浓度急剧降低、析出部分晶体而难于被 HP- β -CD 包含的弊端，因此，在一定程度上起到包含过程的“缓冲”与促进作用。所得包合物经 DSC、UV 与 SEM 检测分析表明，CA 与 HP- β -CD 的相容性良好，且 CA 能够被 HP- β -CD 充分包合并形成稳定的包合物 CA-HP- β -CD，其原因可能是 CA 是一个疏水性小分子(相对分子质量 152.233)化合物，能够充分进入 HP- β -CD 分子结构中的疏水性空腔内部，并发生较强的范德华作用力而形成稳定性较高的包合物。因此，以 CA-HP- β -CD 投料，经巴布剂工业化制备后，CA 在基质中的留存率远高于以游离态 CA 投料的留存率(t 检验， $P<0.01$)，这在一定程度上抑制了 CA 在工业化生产过程的挥发损失，进而避免了对生产车间通风系统堵塞与潜在危害操作工人健康的弊端，同时降低了生产成本并节约了资源。

新型透皮给药制剂以其独特的优势而发展较快^[17-18]，也是目前所有新剂型中增长速度最快的剂型之一。CA 以其特殊的功效，在透皮给药领域具有巨大的应用潜力，因此，本实验为 CA 在巴布剂工业化制备过程中减少其挥发损失的问题提供了一种新思路，为 CA 在透皮给药领域的广泛应用奠定了良好的基础。

参考文献

- [1] 丁元刚, 马红梅, 张伯礼. 樟脑药理毒理研究回顾及安全性研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2012, 19(1): 38-42.
- [2] 曲佳, 陈卓, 李文艳, 等. 关节炎膏质量标准提高研究 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1350-1353.
- [3] 孙丽蕊, 王珊珊, 周微. 2017 年吉林大学第一医院二部氧化樟脑注射液的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 541-543.
- [4] 颜敏, 刘圆圆, 易必新. 贴敷类医疗器械中樟脑薄荷脑与冰片的含量测定 [J]. 医药导报, 2012, 31(5): 637-639.
- [5] 许碧莲, 王宗锐, 何康, 等. 樟脑对烟酰胺和双氯芬酸钠透皮吸收作用的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(7): 398-400.
- [6] 廖强, 孙良广, 韦日伟, 等. GC-MS/MS 自动解卷积和多离子反应监测技术在沉香化气片中挥发性成分定性及应用 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4009-4013.
- [7] 朱静, 贾晓斌, 郑智音, 等. 挥发性成分在橡胶膏剂处方中的作用及如何提高其稳定性 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1360-1364.
- [8] 储益平, 居玲玲, 高志芬, 等. 不同的成型工艺对关节止痛膏中挥发性成分的影响 [J]. 世界中医药, 2011, 6(2): 165-168.
- [9] 李伟泽, 张光伟, 赵宁, 等. 中药水凝胶巴布剂产业化工艺技术攻关研究 [J]. 中草药, 2012, 43(10): 1928-1933.
- [10] Li W Z, Han W X, Hao X L, *et al.* An optimized and feasible preparation technique for the industrial production of hydrogel patches [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(3): 1072-1083.
- [11] Onuki Y, Hoshi M, Okabe H, *et al.* Formulation optimization of photocrosslinked polyacrylic acid modified with 2-hydroxyethyl methacrylate hydrogel as an adhesive for a dermatological patch [J]. *J Controll Rel*, 2005, 108(2/3): 331-340.
- [12] 韩霜, 冯松浩, 马旭伟, 等. 中药凝胶贴膏剂的研究进展及在产品开发中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5197-5204.
- [13] Lee T W, Kim J C, Hwang S J. Hydrogel patches containing Triclosan for acne treatment [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 56(3): 407-412.
- [14] 杨云汉, 赵雪秋, 杜瑶, 等. 长春胺与羟丙基- β -环糊精包合物的制备、表征及理论研究 [J]. 中草药, 2019, 52(2): 352-363.
- [15] 何瑶, 徐晓玉, 陈红, 等. 卡前列甲酯-羟丙基- β -环糊精包合物的制备和评价 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(6): 637-642.
- [16] 顾思浩, 李宁, 李玲, 等. 加味苓桂术甘汤中挥发性成分 β -环糊精包合工艺的优化 [J]. 中成药, 2019, 41(9): 2039-2043.
- [17] 李伟泽, 赵宁, 师湘月, 等. 胶束增溶技术在含挥发油中药巴布剂试生产中的应用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2677-2682.
- [18] Alexandera A, Dwivedi S, Ajazuddin, *et al.* Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery [J]. *J Controll Rel* 2012, 164(1): 26-40.